

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-316022

(43)Date of publication of application : 05.12.1995

(51)Int.Cl.

A61K 7/06  
// C07D209/46

(21)Application number : 06-109371

(71)Applicant : KYOWA HAKKO KOGYO CO LTD

(22)Date of filing : 24.05.1994

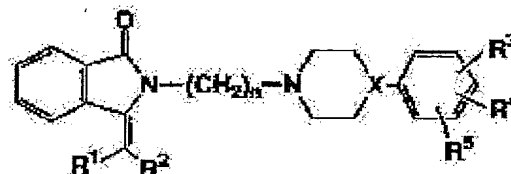
(72)Inventor : KAMIYA SHUNICHI  
IKEDA JUNICHI  
MORI SHINICHIRO  
TAMAOKI TATSUYA  
KITAMURA SHIGETO

## (54) HAIR TONIC

## (57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a hair tonic excellent in effects of hair development or hair growth, containing, as active ingredient, a 3-methylene isoindolin-1-one derivative.

CONSTITUTION: This hair tonic contains, as active ingredient, 0.01-10 (pref. 0.05-5)wt.% of a compound of the formula [R1 and R2 each is H or a lower alkyl; X is N, CH or C(OH); R3-R5 each is H, a lower alkyl, lower alkoxyl, a halogen, CF3 or NO2; (n) is 1-4] or a pharmacologically permissible salt, e.g. (E)-2,3-dihydro-3-isobutylidene-2-[2-[4-2-methoxyphenyl]piperazinyl]ethyl]-1H-isoindol-1-one. This hair tonic can be administered by various methods (pref. percutaneous administration on the scalp etc.), its dose being 0.01-1000 (pref. 0.1-100) mg a day.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-316022

(43)公開日 平成7年(1995)12月5日

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>  
A 6 1 K 7/06  
// C 0 7 D 209/46

識別記号 庁内整理番号  
8217-4C

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数1 O L (全 9 頁)

(21)出願番号 特願平6-109371

(22)出願日 平成6年(1994)5月24日

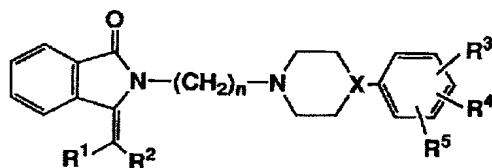
(71)出願人 000001029  
協和醗酵工業株式会社  
東京都千代田区大手町1丁目6番1号  
(72)発明者 神谷 俊一  
東京都町田市中町3-9-9  
(72)発明者 池田 淳一  
静岡県三島市東大場2-10-2  
(72)発明者 毛利 慎一郎  
大阪府堺市高松227-2-1311  
(72)発明者 玉沖 達也  
東京都町田市本町田2662-13  
(72)発明者 北村 重人  
東京都町田市成瀬1-3-7

(54)【発明の名称】 育毛剤

(57)【要約】

【目的】 発毛、育毛等の効果に優れた育毛剤を提供する。

【構成】 一般式 (I)



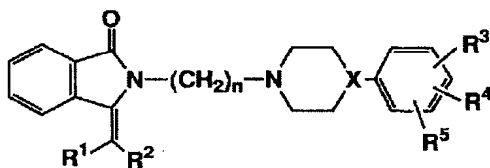
(I)

(式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は同一または異なって水素または低級アルキルを表し、XはN、CHまたはC(OH)を表し、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は同一または異なって水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチルまたはニトロを表し、nは1~4の整数を表す)で表される3-メチレンイソインドリン-1-オン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する育毛剤。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式（I）

【化1】



(I)

（式中、 $R^1$  および  $R^2$  は同一または異なって水素または低級アルキルを表し、 $X$  は  $N$ 、 $CH$  または  $C(OH)$  を表し、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は同一または異なって水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチルまたはニトロを表し、 $n$  は 1～4 の整数を表す）で表される 3-メチレンイソインドリン-1-オン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する育毛剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は 3-メチレンイソインドリン-1-オン誘導体を有効成分として含有する育毛剤に関する。

【0002】

【従来の技術】脱毛症は血行の不全、毛母細胞活性の低下や性ホルモンのアンバランス等様々な要因が複雑に絡みあって生じていると考えられている。また、毛髪の育毛機構については、最近の細胞培養技術の進歩に伴い、毛包組織の各種構成細胞ないし組織培養が可能となり、次第に解明されているが、未だに不明な点が多いのが現状である。そのため、各種の薬剤を配合した養毛料が予防や治療に用いられてきているが、脱毛を抑制して発毛、養毛を促すに充分な薬剤は未だ見出されていない。

【0003】後述する一般式（I）で表される化合物を包含する 3-メチレンイソインドリン-1-オン誘導体が虚血性脳障害保護作用を有することが開示されている（WO92/17448）。しかし、該化合物が発毛、育毛作用を有することは知られていない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、発

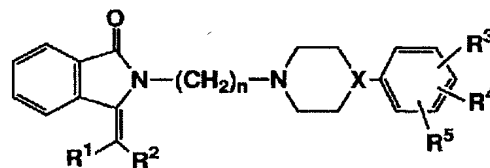
毛、育毛等の効果に優れた育毛剤を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明は、一般式（I）

【0006】

【化2】



(I)

【0007】（式中、 $R^1$  および  $R^2$  は同一または異なって水素または低級アルキルを表し、 $X$  は  $N$ 、 $CH$  または  $C(OH)$  を表し、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は同一または異なって水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチルまたはニトロを表し、 $n$  は 1～4 の整数を表す）で表される 3-メチレンイソインドリン-1-オン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する育毛剤に関する。

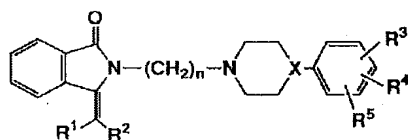
【0008】以下、式（I）で表される化合物を化合物（I）という。式（I）の各基の定義において、低級アルキルおよび低級アルコキシにおけるアルキル部分は、直鎖または分岐状の炭素数 1～6 の、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等を表す。ハロゲンはフッ素、塩素、臭素またはヨウ素を表す。

【0009】化合物（I）の薬理的に許容される塩としては、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩があげられる。本発明に用いられる化合物は、例えば WO92/17448 に示されている方法によって製造できる。本発明に用いられる化合物（I）の具体例の構造を第 1 表に、化合物名を第 2 表に、および物性値を第 3 表に示す。表中、Me および Et は、それぞれメチル、エチルを意味する。

【0010】

【表1】

第1表(1)

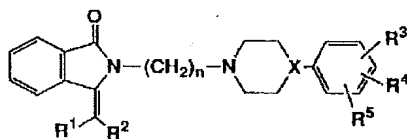


化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	n	X	R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup>
1	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	2	N	2-OMe
2	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	2	N	4-F
3	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	3	N	2-OMe
4	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	4	N	2-OMe
5	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	2	N	4-F
6	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	4	N	4-F
7	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	3	N	2,3-di-Cl
8	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	3	N	H
9	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	3	N	2-Cl
10	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	3	N	4-Cl
11	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	3	N	2-Me
12	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	3	N	3-CF <sub>3</sub>
13	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	3	N	3-Cl
14	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	3	N	2-OEt

【0011】

【表2】

第1表(2)



化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	n	X	R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup>
15	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	3	N	4-NO <sub>2</sub>
16	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	3	N	3-OMe
17	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	3	N	4-OMe
18	H	H	3	N	2-OMe
19	CH <sub>3</sub>	H	3	N	2-OMe
20	H	H	3	N	4-F
21	CH <sub>3</sub>	H	3	N	4-F
22	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3	N	4-F
23	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3	N	4-OMe
24	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3	N	2-OMe
25	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	3	CH	H
26	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	3	C(OH)	H
27	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	3	C(OH)	3-CF <sub>3</sub>

【0012】

【表3】

第2表(1)

化合物番号	化 学 名
1	(E)-2,3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-2-[2-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル)エチル]-1H-イソイン ドール-1-オン
2	(E)-2-[3-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジニル) プロピル]-2,3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-1H-イソイン ドール-1-オン
3	(E)-2,3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-2-[3-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル)プロピル]-1H-イソイ ンドール-1-オン
4	(E)-2,3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-2-[4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル)ブチル]-1H-イソイン ドール-1-オン
5	(E)-2-[2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジニル) エチル]-2,3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-1H-イソイン ドール-1-オン
6	(E)-2-[4-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジニル) ブチル]-2,3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-1H-イソイン ドール-1-オン
7	(E)-2-[3-(4-(3,4-ジクロロフェニル)ピペラジニ ル)プロピル]-2,3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-1H-イソ インドール-1-オン
8	(E)-2,3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-2-[3-(4- フェニルピペラジニル)プロピル]-1H-イソインドール-1-オ ン
9	(E)-2-[3-(4-(2-クロロフェニル)ピペラジニル)プ ロピル]-2,3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-1H-イソイン ドール-1-オン

【0013】

【表4】

第2表(2)

化合物番号	化 学 名
10	(E)-2-[3-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジニル)プ ロピル]-2,3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-1H-イソイン ドール-1-オン
11	(E)-2,3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-2-[3-(4-(2-メチルフェニル)ピペラジニル)プロピル]-1H-イソイン ドール-1-オン
12	(E)-2,3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-2-[3-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジニル)プロピル]-1H-イソイン ドール-1-オン
13	(E)-2-[3-(4-(3-クロロフェニル)ピペラジニル)プ ロピル]-2,3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-1H-イソイン ドール-1-オン
14	(E)-2-[3-(4-(2-エトキシフェニル)ピペラジニル) プロピル]-2,3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-1H-イソイン ドール-1-オン
15	(E)-2,3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-2-[3-(4-(4-ニトロフェニル)ピペラジニル)プロピル]-1H-イソイン ドール-1-オン
16	(E)-2,3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-2-[3-(4-(3-メトキシフェニル)ピペラジニル)プロピル]-1H-イソイ ンドール-1-オン
17	(E)-2,3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-2-[3-(4-(4-メトキシフェニル)ピペラジニル)プロピル]-1H-イソイ ンドール-1-オン
18	2,3-ジヒドロ-2-[3-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラ ジニル)プロピル]-3-メチリデン-1H-イソインドール-1- オン

【0014】

【表5】

第2表(3)

化合物番号	化 学 名
19	(E)-3-エチリデン-2,3-ジヒドロ-2-[3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]プロピル]-1H-イソインドール-1-オン
20	2-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジニル]プロピル]-2,3-ジヒドロ-3-メチリデン-1H-イソインドール-1-オン
21	(E)-3-エチリデン-2-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジニル]プロピル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン
22	(Z)-2-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジニル]プロピル]-2,3-ジヒドロ-3-イソプロチリデン-1H-イソインドール-1-オン
23	(Z)-2,3-ジヒドロ-3-イソプロチリデン-2-[3-[4-(4-メトキシフェニル)ピペラジニル]プロピル]-1H-イソインドール-1-オン
24	(Z)-2,3-ジヒドロ-3-イソプロチリデン-2-[3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]プロピル]-1H-イソインドール-1-オン
25	(E)-2,3-ジヒドロ-3-イソプロチリデン-2-[3-(4-フェニルピペリジノ)プロピル]-1H-イソインドール-1-オン
26	(E)-2,3-ジヒドロ-2-[3-(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジノ)プロピル]-3-イソプロチリデン-1H-イソインドール-1-オン
27	(E)-2,3-ジヒドロ-2-[3-[4-ヒドロキシ-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジノ]プロピル]-3-イソプロチリデン-1H-イソインドール-1-オン

【0015】

【表6】

第3表(1)

化合物	mp (°C)	IR (cm <sup>-1</sup> )
1 リン酸塩	190~191	3700-3200, 2960, 1695, 1650, 1500, 1450, 1245
2 塩酸塩	234~237	3700-3100, 2965, 2420, 1695, 1655, 1570, 1415
3 塩酸塩	204~205	3600-3100, 2960, 1695, 1650, 1505, 1455, 1415
4 塩酸塩	93~94	3700-3200, 2960, 2800-2200, 1680, 1650, 1500
5 リン酸塩	216~217	3700-3200, 2965, 1675, 1645, 1510, 1345, 1230
6 塩酸塩	185~186	3700-3200, 2960, 2700-2000, 1700, 1645, 1510
7 塩酸塩	246~248	3700-3100, 2960, 1685, 1651, 1595, 1470, 1415
8 塩酸塩	254~255	3700-3200, 2950, 1695, 1685, 1650, 1420, 1340
9 塩酸塩	237~239	3700-3100, 2960, 2570, 1695, 1670, 1480, 1415

【0016】

【表7】

第3表(2)

化合物	mp (°C)	IR (cm <sup>-1</sup> )
10 塩酸塩	272 ~ 274	3600 - 3200, 2955, 2320, 1690, 1680, 1650, 1495, 1415, 1340
11 2塩酸塩	206 ~ 207	3700, 3200, 2960, 1695, 1655, 1415
12 2塩酸塩	199 ~ 200	3700 - 3100, 2960, 2580, 1690, 1645, 1450, 1350, 1320
13 塩酸塩	232 ~ 236	3700 - 3200, 2960, 2600, 1695, 1645, 1595, 1410
14 2塩酸塩	190 ~ 194	3700 - 3100, 2960, 1695, 1650, 1460, 1260
15 2塩酸塩	245 ~ 248	3600 - 3100, 1695, 1650, 1600, 1330
16 塩酸塩・2水和物	208 ~ 210	3700 - 3100, 2960, 2200, 1690, 1505, 1345, 1295
17 2塩酸塩	260 ~ 262	3700 - 3100, 2960, 1690, 1650, 1515, 1255
18 リン酸塩	140	3700 - 3100, 2950, 1695, 1645, 1500, 1455, 1240, 1120, 1010

【0017】

【表8】



第3表(3)

化合物	mp (°C)	IR (cm <sup>-1</sup> )
19 リン酸塩	222~224	3700-3100, 2940, 1685, 1650, 1500, 1455, 1240
20 2塩酸塩	183~184	3700-3100, 2980, 2800- 2000, 1710, 1640, 1515, 1400, 1380, 1240
21 リン酸塩	152~153	
22 リン酸塩・1水和物	68~74	3700-3200, 2960, 2440, 1685, 1660, 1510, 1440, 1250
23 リン酸塩	156~157	3700-3200, 2955, 2455, 1690, 1660, 1515, 1440
24 2リン酸塩	86~90	3700-3100, 2950, 1695, 1650, 1450
25 リン酸塩・イソプロパノール	96~97	3700-3100, 2960, 1685, 1655, 1455, 1420, 1345
26 塩酸塩	107~112	3700-3100, 2960, 1695, 1650, 1415, 1340
27 塩酸塩	178~180	3700-3100, 2960, 1695, 1420, 1330

【0018】化合物(I)の薬理作用について試験例で説明する。

【0019】試験例1 (マウスの発毛に対する効果)  
試験化合物の養毛効果を調べる目的でマウスによる発毛効果の試験を行った。毛周期の休止期にある9週令のC3H/HeSlc系雄性マウスの背部毛を電気バリカンで除毛し、溶媒〔エタノール：プロピレングリコール：水(64:20:16)〕に溶解した試験化合物(濃度1%)を1日1回、除毛部に均一に塗布した。また対照群は溶媒だけを塗布した。

【0020】発毛効果は、薬剤塗布部の発毛部位の面積

比を写真上で計測して判定した。その結果、試験化合物投与群では、10日目には毛包の形成を示す皮内の黒色化が観察され、ついで急速に発毛が進み、15日目には塗布部のほぼ全域に渡って顕著な発毛が認められた。一方、対照群では15日目においても皮内の黒色化が塗布部の一部に認められるのみであり、発毛にまで至った領域はわずかであった。15日目の各群の発毛面積を第4表に示す。

【0021】

【表9】

第4表

	発毛面積比(%) Mean ± S.D.
化合物1	47.7 ± 11.5
化合物27	41.8 ± 10.7
対照群(溶媒)	4.9 ± 1.3

【0022】以上の結果より、明らかな育毛促進作用があることがわかった。また、試験化合物投与群では約20日目ではほぼ完全な毛再生を認めたが、その薬剤塗布部に炎症等の異常を示す所見は認められなかった。

【0023】試験例2 (急性毒性試験)  
体重20~25gのdd系雄マウスを1群3匹用い、試

験化合物を経口で投与した。投与後7日後の死亡状況を観察した。この試験において化合物1および化合物27の最小致死量(MLD値)は、>300mg/kgであった。試験例1および試験例2によれば、化合物1および化合物27は優れた育毛作用と安全性を示した。

【0024】化合物(I)またはその薬理的に許容され

る塩は、そのままあるいは各種の製薬形態で使うことができる。本発明の製薬組成物は、活性成分として有効な量の化合物(1)またはその薬理的に許容される塩を薬理的に許容される担体と均一に混合して製造できる。これらの製薬組成物は、各種方法による投与が可能であるが、頭皮等への経皮投与が望ましい。

【0025】経皮投与するときの剤型としては、外用剤型であればよく、例えば、ローション、リニメント、乳液、軟膏、ペースト、ゲル、ムース、スプレー等を用いることができる。外用剤型の組成物としては、外用剤として有用な薬理的に許容される担体および添加剤が使用できる。これらの薬理的に許容される担体および添加剤としては、例えば、フェノール、ベンザルコニウムクロリド等の抗菌剤、メントール等の清涼化剤、イソプロピルミリスレート、2-エチルヘキシルパルミテート等のエステル油、グリセリン、ソルビトール等の多価アルコール、ムコ多糖類等の湿潤剤、エタノール等の低級アルコール、水、ビタミン類、ホルモン類、アミノ酸類、界

#### 実施例1 (ヘヤーリキッド)

化合物1	(重量%)
エタノール	1.0
グリセリン	40.0
香料	1.0
精製水	適量
	58.0

上記成分を常法により混合し1%液とする。

#### 実施例2 (ヘヤーリキッド)

化合物27	(重量%)
ビタミンEアセテート	1.5
パントテニルアルコール	0.1
エタノール	0.5
1,3-ブチレングリコール	40.0
香料	1.0
精製水	適量
	56.9

上記成分を常法により混合し1.5%液とする。

#### 実施例3 (頭髮用トニック)

化合物1	(重量%)
変性アルコール	3.0
1-メントール	58.0
1,3-ブチレングリコール	0.1
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	1.0
(60E. Q.)	1.0
香料	適量
精製水	36.9

上記成分を常法により混合し3%液とする。

#### 実施例4 (頭髮用軟膏)

化合物1	(重量%)
	3.0

面活性剤、可溶化剤、酸化防止剤、紫外線吸収剤、香料、色素等を挙げることができる。これらを1種または2種以上混合して使用する。また、エアロゾルに関しては、本化合物を適当な薬理的に許容される溶媒、例えばエチルアルコールまたはこれを混合した溶媒の組合せ等に溶解し、薬理的に許容される噴射基剤と混合して調製する。

【0026】外用剤の場合、化合物(1)の含有量は0.01%~10%、好ましくは0.05%~5%である。化合物(1)の経皮投与量は1日当り、0.01~1000mg、好ましくは0.1~100mgであり、この量を1日に1~4回に分けて投与することができるが、患者の症状、体重、年齢、性別等を考慮して増減することができる。次に本発明の態様を実施例により示す。

#### 【0027】

#### 【実施例】

#### 【0028】

#### 【0029】

#### 【0030】

#### 【0031】

(9)

特開平7-316022

流動パラフィン	10.0
セタノール	20.0
白色ワセリン	66.4
エチルパラベン	0.1
l-メントール	0.5

上記成分を常法により混合し3%軟膏とする。

【0032】

実施例5 (頭髪用エアゾール)

(重量%)

化合物1	0.1
香料	0.1
エチルアルコール	39.8
噴射剤 F12/11, 80/20	60.0

上記成分を常法により混合し0.1%エアゾールとする。

【発明の効果】本発明により、発毛、育毛等の効果に優れた育毛剤が提供される。

【0033】